

左乙拉西坦治疗儿童癫痫的药效学研究[△]

王颖慧^{1*}, 王丽^{2#}, 吴晔², 魏敏吉², 卢炜³, 李新刚¹(1. 首都医科大学附属北京友谊医院儿科, 北京 100050; 2. 北京大学第一医院儿科, 北京 100034; 3. 北京大学药学院, 北京 100191)

中图分类号 R971⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)08-0920-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.08.006

摘要 目的:探讨左乙拉西坦用于儿童癫痫的药效、血药浓度与剂量的关系,为左乙拉西坦的儿童用药提供一定的参考。方法:采用NONMEM软件和Oracle crystal ball软件,对左乙拉西坦血药浓度和癫痫发作频率进行分析。结果:NONMEM软件分析结果显示,随着左乙拉西坦血药浓度的增加,疗效趋于变好;癫痫控制概率为50%时,对应的血药浓度为24 μg/mL;当血药浓度达到36 μg/mL时,癫痫控制概率升高不明显。Oracle crystal ball软件分析结果显示,左乙拉西坦治疗儿童癫痫的最佳用药剂量为20~48 mg/(kg·d)。结论:左乙拉西坦的血药浓度与疗效具有一定的相关性,但不是药物浓度越高,疗效越好,治疗儿童癫痫需要个体化用药。

关键词 左乙拉西坦; 血药浓度; 剂量; 疗效

Pharmacodynamic Analysis of Levetiracetam in the Treatment of Epilepsy in Children[△]

WANG Yinghui¹, WANG Li², WU Ye², WEI Minji², LU Wei³, LI Xingang¹(1. Dept. of Pediatric, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Dept. of Pediatric, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 3. Peking University School of Pharmaceutical Sciences, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the correlation between efficacy, blood concentration and dose of levetiracetam in the treatment of children with epilepsy, so as to provide a certain reference for the medication of levetiracetam in children. METHODS: Levetiracetam blood concentration and epilepsy frequency were analyzed by NONMEM software and oracle crystal ball software. RESULTS: NONMEM software analysis showed that the efficacy tended to become better as the levetiracetam blood concentration increased. When the epilepsy control rate was 50%, the corresponding blood concentration was 24 μg/mL. When the blood concentration reached 36 μg/mL, the increase of epilepsy control rate was not significant. Analysis results of oracle crystal ball software showed that the optimal dosage of levetiracetam in the treatment of children with epilepsy was from 20 mg/(kg·d) to 48 mg/(kg·d). CONCLUSIONS: The blood concentration of levetiracetam has a certain correlation with the efficacy, but it is not that the higher the drug concentration, the better the efficacy. The treatment of epilepsy in children requires individualized medication.

KEYWORDS Levetiracetam; Blood concentration; Dose; Efficacy

左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)为常见的抗癫痫药,主要用于儿童及成人部分性和全面性癫痫的单药和添加治疗^[1]。儿童常用剂量为15~30 mg/(kg·d),起始剂量为10 mg/(kg·d),最大剂量为60 mg/(kg·d)^[1]。LEV为线性药动学,主要经肾脏排泄,肾脏功能影响其清除率;在儿童体内的半衰期为5~7 h,在儿童体内的清除率比成人高30%~40%^[2-6]。LEV作为儿童常见抗癫痫药,以单独使用及联合用药的方式被广泛用于临床,近年来关于LEV治疗儿童癫痫的研究甚多^[7-12]。本

研究在上述研究的基础上,对LEV的用药情况、血药浓度及疗效进行相关阐述。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2009年6月至2020年1月就诊于北京大学第一医院儿科进行规律治疗的癫痫患儿202例,年龄为1个月至14岁。根据患儿的临床表现和脑电图确诊为癫痫,采用高效液相色谱法(HPLC)检测LEV血药浓度^[13];大部分患儿依从性良好。在治疗期间,收集患儿资料,包括生物学资料,如姓名、性别、年龄、身高及体重等;服药资料,如维持剂量、末次服药时间(采集血药浓度前最后1次服药时间)、联合用药及剂量等;取血资料,如取血时间、取血次数;发作类型及频率;治

△ 基金项目:北京市自然科学基金资助项目(面上项目)(No. 7192060)

* 主治医师。研究方向:儿科临床药理。E-mail:54715995@qq.com
通信作者:教授。研究方向:儿科临床药理。E-mail:wangli5000@126.com

疗效果等。

1.2 软件分析

用非线性混合效应模型(NONMEM)软件建立群体药效学模型,根据服药剂量和发作频率数据的分布采用 Oracle crystal ball 软件进行模拟,分别得到 5 000 个服药剂量点和相对应的发作频率点。进行最佳剂量的运算和分析。

1.3 药效学指标

临床评价抗癫痫疗效(即疗效评分)以维持剂量开始发作次数减少百分比为主要标准,共分为 5 级。1 级:完全控制,无发作,发作次数减少 100%;2 级:显效,发作次数减少 >75%;3 级:有效,发作次数减少 >50%~75%;4 级:效差,发作次数减少 <25%~50%;5 级:无效,发作次数减少 <25%;分别以数字 1—5 表示,在软件运算中进行标注。观察记录疗效至少 2 周以上(从口服维持剂量开始计时)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件进行分析,不同用药疗效等计数资料采用率(%)表示,进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿一般资料及用药情况

患儿一般资料及用药情况见表 1。

表 1 患儿一般资料及用药情况

| 项目 | 最小值 | 最大值 | 平均值 |
|----------------------------------|-----|-------|-------|
| 年龄/岁 | 0.2 | 14 | 5.80 |
| 体重/kg | 4 | 69 | 22.41 |
| 血药浓度/($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 3.6 | 56.78 | 26.73 |
| 日剂量/(mg/kg) | 9.0 | 71.20 | 37.24 |

2.2 NONMEM 软件分析结果

经过 NONMEM 软件分析,可得到血药浓度与疗效评分的关系图:随着血药浓度的增加,疗效评分的趋势越好;同时,可得到血药浓度与癫痫控制概率的关系图:癫痫控制概率为 50%时,对应的血药浓度为 24 $\mu\text{g}/\text{mL}$,当血药浓度达到 36 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,疗效的概率增加不明显,见图 1—2。

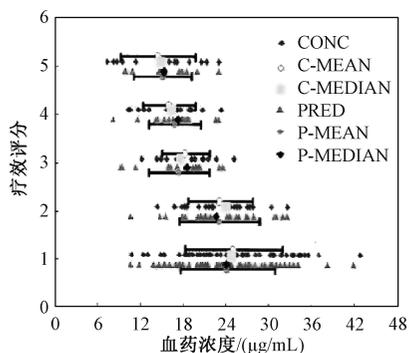


图 1 LEV 药物浓度与疗效分级评分的关系
Fig 1 Relationship between levetiracetam blood concentration and efficacy grading score

2.3 Oracle crystal ball 软件分析结果

2.3.1 服药剂量分布图:LEV 服药剂量分布见图 3,横坐标为服药剂量 [$\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$],纵坐标为其频数分布,由图可知,服

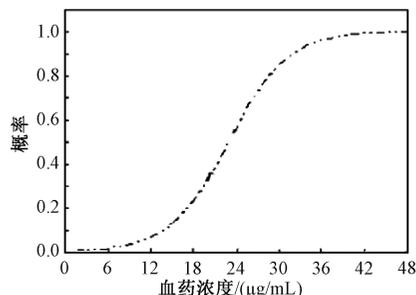


图 2 LEV 药物浓度与癫痫控制概率的关系
Fig 2 Relationship between levetiracetam blood concentration and epilepsy control rate

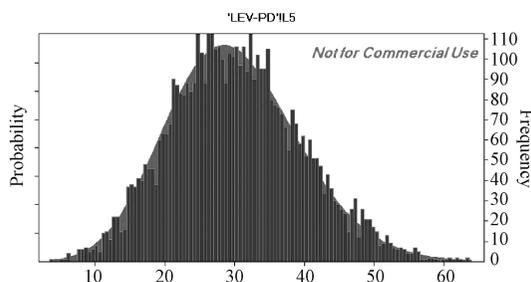


图 3 LEV 服药剂量分布

Fig 3 Levetiracetam dose distribution

药剂量与频数接近正态分布。

2.3.2 癫痫控制率分布图:见图 4,横坐标为癫痫控制率,纵坐标为其频数分布,由图可知,癫痫控制率与频数为偏态分布。

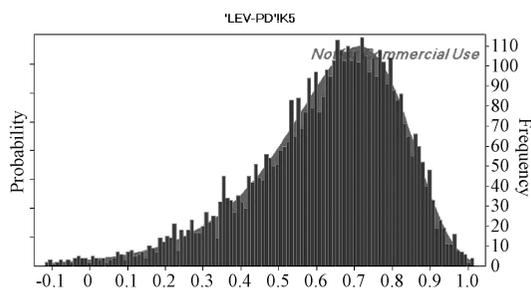


图 4 癫痫控制率分布

Fig 4 Epilepsy control rate distribution

2.3.3 最佳治疗剂量分布图:LEV 服药剂量与癫痫控制概率的关系见图 5,横坐标为服药剂量 [$\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$],纵坐标为癫痫发作次数减少频率。根据软件结果,可得出 LEV 治疗儿童癫痫的最佳用药剂量为 20~48 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。癫痫发作频率缓解 50%时,对应的剂量为 20 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$;癫痫发作缓解率达到 80%时,对应的剂量为 45 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。日剂量 >48 mg/kg 以后,癫痫发作频率没有明显改变。

2.4 单药及联合用药情况

在所收集的病例中,其中全身强直发作 88 例,部分性发作 73 例,痉挛发作 15 例,失神发作 26 例。LEV 单药治疗 75 例,LEV 联合丙戊酸钠(VPA)83 例,LEV 联合拉莫三嗪(LTG)44 例。LEV 单药组、LEV 联合 LTG 组及 LEV 联合 LEV 组患者有效率的差异无统计学意义($\chi^2 = 0.37, P = 0.831 > 0.05$),见表 2。

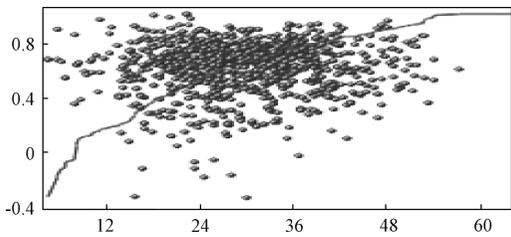


图5 LEV 服药剂量与癫痫控制概率的关系

Fig 5 Relationship between levetiracetam dose and epilepsy control rate

表2 不同给药方案患儿的疗效比较

Tab 2 Comparison of efficacy in children with different dose regimens

| 组别 | 病例数 | 无效/例(%) | 有效/例(%) |
|-----------|-----|------------|-------------|
| LEV+VPA 组 | 83 | 10 (12.05) | 73 (87.95) |
| LEV+LTG 组 | 44 | 7 (15.91) | 37 (84.09) |
| LEV 组 | 75 | 10 (13.33) | 65 (86.67) |
| 合计 | 202 | 27 (13.37) | 175 (86.63) |

2.5 安全性

目前所收集的 202 例患儿中,大部分患儿耐受性良好(173 例未见明显不良反应)。出现的药品不良反应轻微,主要为情绪反应(10 例)、发作频率增加(8 例)和头晕头痛(11 例)。除发作频率增加的患儿停药外,其余均为一过性反应,随着用药时间的持续,不良症状消失。

3 讨论

目前,临床上对于儿童癫痫主要采用抗癫痫药治疗,儿童的生长发育变化快,癫痫的发作类型及药物治疗效果都较其他年龄段更复杂^[14-18]。因此,近年来对儿童癫痫常见药物治疗的临床研究有多样化特点。LEV 自 2007 年引入国内,目前被广泛用于儿童癫痫的治疗。本研究通过回顾性分析病例,对联合用药、药物剂量、药物疗效和血药浓度等进行综合分析。本研究中,全身强直发作 88 例,部分性发作 73 例,痉挛发作 15 例,失神发作 26 例;LEV 单药治疗 75 例,LEV 联合 VPA 83 例,LEV 联合 LTG 44 例;用 SPSS 23.0 软件的 χ^2 检验分析不同用药的疗效,结果显示,LEV 单药与 LEV 联合 LTG 及 LEV 的疗效无明显差异。

本研究建立了我国儿童 LEV 群体药动学模型及经济性分析^[19]。体重为影响我国儿童 LEV 清除率的最重要因素,年龄和联合用药也有影响^[20]。在此基础上,经过 NONMEM 软件对 LEV 的服药剂量、联合用药、血药浓度和药效学进行分析,随着血药浓度的增加,疗效评分的趋势越好。同时,使用 Oracle crystal ball 软件进行分析,根据 LEV 服药剂量和癫痫控制概率数据的分布进行模拟,分别得到 5 000 个服药剂量点和相对应的癫痫控制概率点。癫痫控制概率为偏态分布,服药剂量为近正态分布,可以得出发作频率缓解 50%时,对应的剂量为 20 mg/(kg·d);发作缓解率达到 80%时,对应的剂量为 45 mg/(kg·d);日剂量>48 mg/kg 以后,发作频率没有明显改变。LEV 单药治疗儿童癫痫的有效血药浓度为 12~46 $\mu\text{g/mL}$,单药治疗成本低,患者依从性好,药品不良反应少,因此,提倡 LEV 单药治疗儿童癫痫。若临床效果不佳,可联合应用其他抗癫痫药。

服用 LEV 控制癫痫效果良好的患儿,在血药浓度检验值参考区间之内,随着药物浓度接近高限,不良反应发生率升高。随着药物浓度接近低限,临床效果则相对不明显。血药浓度高者,疗效相对好。但因为个体差异,患儿对药物的反应不同,低血药浓度下临床疗效好或低血药浓度下出现药品不良反应的情况也存在,高血药浓度下临床疗效不佳或无药品不良反应亦有发生。因此,在患儿治疗过程中,针对每例患儿制定不同的方案,个体化治疗很重要。药物的血药浓度、服药剂量等,只是药物治疗过程中参考的 1 个方面。应密切关注患儿对药物的反应,根据临床效果、药物浓度,调节用药剂量,观察不良反应,达到有效控制癫痫发作的目的。

癫痫的治疗过程是多方面、多因素互相影响,与发作类型、药物剂量、药物浓度、依从性、病程和生活习惯等密切相关。在数据搜集过程中,病例样本量偏少为本研究的不足之处。但本研究从血药浓度、用药剂量方面进行了分析和阐述,尽量为一线医师提供有意义的信息作为参考。

参考文献

- [1] 王薇薇,吴逊.一种独特的新抗癫痫药——左乙拉西坦[J].临床药物治疗杂志,2004,2(6):52-56,51.
- [2] 田国红,赵忠新.左乙拉西坦——一种具有全新作用机制的抗癫痫新药[J].中国新药与临床杂志,2006,25(10):782-786.
- [3] PATSALOS P N, BERRY D J, BOURGEOIS B F D, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies [J]. Epilepsia, 2008, 49(7): 1239-1276.
- [4] 魏树礼,张强.生物药剂学与药物动力学[M].北京:北京大学医学出版社,2004:238-240.
- [5] 魏敏吉,赵明.创新药物药代动力学研究与评价[M].北京:北京大学医学出版社,2008:157-160.
- [6] 满丽娜,王坤,栾馥.左乙拉西坦联合奥卡西平治疗小儿癫痫的效果、不良反应及脑电图改善情况[J].实用临床医药杂志,2017,21(1):174-175.
- [7] 邓邦建,何君艳.左乙拉西坦单药在小儿癫痫治疗中的药理学分析[J].特别健康,2021(4):76.
- [8] 夏文姐.新药左乙拉西坦用于儿童癫痫的临床效果观察[J].安徽医学,2012,33(11):1508-1509.
- [9] 张雪.丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫的临床效果观察[J].现代诊断与治疗,2021,32(1):42-43.
- [10] 李志斌,江慧敏,肖华.奥卡西平联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效及安全性[J].实用医学杂志,2016,32(16):2734-2736.
- [11] 于莹,张娟.奥卡西平和左乙拉西坦单药治疗儿童癫痫的疗效观察及安全性分析[J].海峡药学,2019,31(8):141-143.
- [12] 刘惜弟,黎幼思.左乙拉西坦治疗儿童癫痫的效果探究[J].当代医药论丛,2020,18(5):140-141.
- [13] 王颖慧,魏敏吉,王云秀,等.高效液相色谱法测定左乙拉西坦血药浓度[J].儿科药学杂志,2010,16(4):34-36.
- [14] 刘伟,蔡兴秋.左乙拉西坦单药或添加治疗癫痫的临床观察[J].临床神经病学杂志,2012,25(3):227-229.
- [15] 贾林干,袁文林,王立阳,等.左乙拉西坦单药与添加治疗儿童癫痫疗效的临床分析[J].中外女性健康研究,2021(4):43-44.

(下转第 930 页)

- 疗慢性盆腔炎的作用[J]. 中成药, 2021, 43(3): 803-808.
- [13] 唐晓龙, 金庆江, 金庆雷, 等. 浅析李中梓对巴豆霜的临床运用[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(10): 120-122.
- [14] 赵翠云, 李杰, 吴童, 等. 基于数据挖掘探究中药古方治疗肺癌用药规律[J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(5): 513-519.
- [15] 张雪, 武晓, 刘凤娟, 等. 巴豆提取物抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 癌症进展, 2020, 18(11): 1092-1106.
- [16] 朱均, 吴智南, 徐卫东, 等. 巴豆生物碱对人骨肉瘤细胞周期凋亡及对 Bcl-2 基因表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(7): 1450-1452.
- [17] 杨舜伊, 袁纯红. 巴豆属二萜化学成分和药理活性研究新进展[J]. 中国野生植物资源, 2021, 40(8): 32-40, 47.
- [18] 王安琪, 李艳楠, 左文博, 等. 巴豆苷药理作用及其机制的研究[J]. 农业灾害研究, 2021, 11(3): 1-2.
- [19] 孙颂三, 赵燕洁, 袁士琴. 巴豆霜对抗炎、免疫、镇痛及致突变的影响[J]. 中药药理与临床, 1993(3): 36-38.
- [20] XING K F, LIU Y J, YAN C C, et al. Transcriptome analysis of *Neocardina denticulate sinensis* under copper exposure[J]. Gene, 2021, 764: 145098.
- [21] WU W K K, CHO C H. The pharmacological actions of nicotine on the gastrointestinal tract[J]. J Pharmacol Sci, 2004, 94(4): 348-358.
- [22] ZHENG Z F, ZHANG X M, LIU J Q, et al. GABAergic synapses suppress intestinal innate immunity via insulin signaling in *Caenorhabditis elegans*[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(20): e2021063118.
- [23] 李勇. 谷氨酸脱羧酶在术后肠梗阻模型大鼠小肠上的表达变化[D]. 新乡: 新乡医学院, 2020.
- [24] AUTERI M, ZIZZO M G, SERIO R. GABA and GABA receptors in the gastrointestinal tract: from motility to inflammation [J]. Pharmacol Res, 2015, 93: 11-21.
- [25] 曲俊泽, 陈天华, 姚明东, 等. ABC 转运蛋白及其在合成生物学中的应用[J]. 生物工程学报, 2020, 36(9): 1754-1766.
- [26] KATHAWALA R J, GUPTA P, ASHBY C R Jr, et al. The modulation of ABC transporter-mediated multidrug resistance in cancer: a review of the past decade[J]. Drug Resist Updat, 2015, 18: 1-17.
- [27] 宋硕. Rap1 及 Ras 在细胞粘附连接中的功能研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2011.
- [28] LOOI C K, HUI L W, NGAI S C, et al. The role of ras-associated protein 1 (Rap1) in cancer: bad actor or good player? [J]. Biomedicines, 2020, 8(9): 334.
- [29] 张昊晗, 赵亚琪, 武杰, 等. RAS 相关蛋白 1b 在肿瘤中调控机制的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(8): 661-666.
- [30] 熊秋迎, 熊欣, 胡秀华, 等. K-ras 基因状态及 ras 蛋白表达在胃印戒细胞癌免疫表型分类中的意义[J]. 重庆医学, 2017, 46(15): 2027-2029, 2033.
- [31] 宋忠花, 张金庆, 王言森. PIK3CA 基因对人非小细胞肺癌 A549 细胞侵袭及迁移能力的影响[J]. 解剖科学进展, 2018, 24(3): 293-295.
- [32] 何燕, 麻文菁, 李进辉, 等. 非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体和 PIK3CA 基因突变与临床病理特征和预后的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(6): 576-579.
- [33] 陈劲康, 何荣琦, 张万飞, 等. miR-122-5p 通过靶向 CREB1 抑制食管癌细胞及移植瘤的生长[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(1): 35-44.
- [34] 王艺璇, 郭立华. miR-122 靶向调控 CREB1 对膀胱癌细胞增殖、侵袭能力的影响及其分子机制[J]. 山东医药, 2020, 60(35): 26-29.
- [35] 郭秀娟, 杜彦艳, 颜晰, 等. CREB 在食管鳞癌组织中的表达及其临床意义[J]. 癌变·畸变·突变, 2020, 32(5): 387-390, 394.
- [36] 朱墨, 郭长彬. Akt 抑制剂的研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2021, 31(11): 921-928.
- [37] LISS K H H, FINCK B N. PPARs and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Biochimie, 2017, 136: 65-74.
- [38] MURRU E, CARTA G, MANCA C, et al. Conjugated linoleic acid and brain metabolism: a possible anti-neuroinflammatory role mediated by PPAR α activation[J]. Front Pharmacol, 2021, 11: 587140.
- [39] CAI D M, LI Y W, ZHANG K X, et al. Co-option of PPAR α in the regulation of lipogenesis and fatty acid oxidation in CLA-induced hepatic steatosis[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(6): 4387-4402.
- [40] 高学敏. 中药学[M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 168-169.
- [41] 刘彬, 吴宏娟, 吴升华, 等. 脂氧素 A4 抑制巴豆油所致小鼠外耳炎症[J]. 基础医学与临床, 2006, 26(2): 205-206.
- [42] 陈远彬. 中药制霜法浅谈[J]. 基层中药杂志, 1993(4): 22-23.
- [43] FUJII S, JIA Y, YANG A, et al. Nicotine reverses GABAergic inhibition of long-term potentiation induction in the hippocampal CA1 region[J]. Brain Res, 2000, 863(1-2): 259-265.
- [44] 魏辉明, 麻伟青, 杨云丽, 等. GABA $_A$ 受体对神经病理性痛大鼠海马长时程增强维持的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(11): 1267-1270.
- [45] 崔巍, 沈雯雯, 周文华, 等. 苯丙胺类依赖的药物治疗现状和展望[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(3): 383-388.

(收稿日期:2021-10-20 修回日期:2022-01-19)

(上接第 922 页)

- [16] 邢星, 王建斌. 左乙拉西坦治疗儿童难治性癫痫的效果及影响因素[J]. 河北医药, 2021, 43(12): 1834-1836, 1840.
- [17] 杜真真, 郭武玲, 张莉, 等. 左乙拉西坦与拉莫三嗪治疗伴中央区棘波的儿童良性癫痫的疗效比较[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2021, 30(2): 98-101.
- [18] 翟琼香, 桂娟, 张宇昕. 左乙拉西坦治疗儿童(癇)51 例自身对照研究[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(9): 698-699.
- [19] 高静云, 王颖慧, 杨莉, 等. 中国新诊断癫痫儿童首选丙戊酸钠或左乙拉西坦治疗方案的成本效果分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(1): 42-47.
- [20] WANG Y H, WANG L, LU W, et al. Population pharmacokinetics modeling of levetiracetam in Chinese children with epilepsy [J]. Acta Pharmacol Sin, 2012, 33(6): 845-851.

(收稿日期:2021-03-18 修回日期:2022-02-25)